

## Estudio termodinámico de la transferencia de acetaminofén desde el agua hasta el octanol

Yolima Baena<sup>1</sup>, Jorge Pinzón<sup>2</sup>, Helber Barbosa<sup>1</sup>, Fleming Martínez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, <sup>2</sup>Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia

*Se determinó el coeficiente de reparto octanol/agua y la solubilidad de acetaminofén (paracetamol) en octanol, agua y los solventes mutuamente saturados a 25.0, 30.0, 35.0 y 40.0 °C. Mediante el análisis termodinámico de Gibbs y van't Hoff se observa que el proceso de transferencia del fármaco desde el agua hasta el octanol es espontáneo y de conducción principalmente entálpica. Se encuentra que la saturación mutua de las fases juega un papel importante en el reparto y la solubilidad de este fármaco, lo cual se ha demostrado para otras sustancias semipolares tales como algunos derivados de la guanina y algunas sulfonamidas.*

### Unitérminos:

- Termodinámica de transferencia
- Acetaminofén
- Coeficiente de reparto

### \*Correspondencia:

F. Martínez  
Departamento de Farmacia,  
Universidad Nacional de Colombia,  
A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia  
\* E-mail: [fmartinezr@unal.edu.co](mailto:fmartinezr@unal.edu.co)

## INTRODUCCIÓN

El coeficiente de reparto octanol/agua,  $P^C$ , es un parámetro fisicoquímico muy utilizado para modelar el comportamiento de membranas biológicas y para la estimación del transporte, la distribución y el destino de fármacos en el organismo y juega un papel fundamental en el planteamiento de correlaciones cuantitativas entre la estructura y la actividad biológica de sustancias, QSAR (Leo *et al.*, 1971; Hansch, Leo, 1995; Sangster, 1997). Las ventajas del octanol como solvente orgánico modelo para estudios de reparto son debidas principalmente a su balance hidrófilo-lipófilo, su capacidad de formación de enlaces de hidrógeno y a su contenido relativamente alto de agua de saturación, que ha sido reportado hasta en el 27.5 % expresado en composición molar,  $X_w = 0.275$  (Dallos, Liszi, 1995; Sangster, 1997). Algunas consideraciones termodinámicas y teóricas indican que el octanol saturado de agua posee una estructura micro heterogénea (DeBolt, Kollman, 1995). Por estas razones se ha encontrado que las

correlaciones entre la actividad biológica y el coeficiente de reparto son mucho más adecuadas en este sistema que en otros tales como hidrocarburo/agua (Flynn, 1971).

Algunos autores han asumido que la saturación mutua de los dos solventes no tiene efecto sobre el reparto de solutos semipolares o apolares, es decir que el coeficiente de reparto es igual al cociente de la solubilidad en octanol y en agua como solventes puros,  $P^C = S_o / S_w$  (Yalkowsky, Valvani, 1980). De otra parte, Yalkowsky, Valvani y Roseman (1983) mostraron que en el caso de solutos polares el cociente de solubilidades en octanol y agua difiere bastante del correspondiente valor de  $P^C$ , explicando tales desviaciones como consecuencia de la auto asociación que presentan estos solutos a altas concentraciones en octanol. Sin embargo otros autores han encontrado que la miscibilidad parcial mutua de los solventes sí tiene influencia sobre los valores de solubilidad y de reparto, y afirman que los coeficientes de actividad de los solutos,  $\gamma_2$ , son distintos en los solventes puros que cuando éstos están saturados (Chiou *et al.*, 1981).

Kristl y Vesnaver (1995) realizaron una evaluación termodinámica del efecto de la miscibilidad mutua del octanol y el agua, sobre el reparto y la solubilidad de algunos derivados de la guanina con posible actividad antiviral, encontrando que los coeficientes de actividad de estas sustancias son diferentes en los solventes puros y en los saturados. Además demostraron que el coeficiente de reparto calculado como el cociente de las solubilidades del soluto en octanol y en agua, como solventes puros, se aleja bastante del valor experimental, mientras que el valor calculado es mucho más acorde cuando se usan los correspondientes valores en los solventes mutuamente saturados. En un trabajo posterior, Kristl (1996) encontró el mismo comportamiento utilizando como fases orgánicas el heptanol y el nonanol. De manera similar, Martínez *et al.* (2001), estudiando el comportamiento de algunas sulfonamidas en sistemas octanol/agua, encontraron que la saturación mutua de los dos solventes presenta gran influencia sobre las funciones termodinámicas de reparto para esos fármacos, ya que el planteamiento de Yalkowsky prácticamente no se cumple en ninguno de los compuestos evaluados.

Con el objetivo básico de presentar una información fisicoquímica más completa y sistemática, relacionada con las propiedades de disolución y transferencia del acetaminofén (paracetamol) (ACF, el cual es un fármaco usado ampliamente en la actualidad como analgésico y antipirético, particularmente en el tratamiento de algunas patologías menores en pacientes pediátricos) que sea complementaria a la existente (Bustamante *et al.*, 1995; Romero *et al.*, 1996; Pérez *et al.*, 2003); y además, que esta información pueda conducir al posible entendimiento que juega la estructura molecular sobre algunos fenómenos tales como la disolución y la absorción *in vivo* de este importante compuesto, en el presente trabajo se presentan los correspondientes valores de coeficiente de reparto octanol/agua y de solubilidad, en agua, octanol y los solventes mutuamente saturados, a 25.0, 30.0, 35.0 y 40.0  $\pm 0.1$  °C junto al correspondiente análisis termodinámico del proceso de transferencia.

### Aspectos teóricos

El coeficiente de reparto molal de un soluto entre una fase líquida orgánica y una fase acuosa ( $P^m$ ) se calcula mediante la expresión:

$$P^m = W_w \frac{C_1 - C_2}{C_2 W_o} \quad (\text{Ec. 1})$$

en la cual,  $W_w$  y  $W_o$  son las masas (g) de las fases acuosa y orgánica, respectivamente, y  $C_1$  y  $C_2$  son las

concentraciones acuosas del soluto ( $\mu\text{g/mL}$ ) antes y después de la transferencia desde la fase acuosa hasta la orgánica, respectivamente (Betageri, Rogers, 1987; Ávila, Martínez, 2003). La conversión de los valores de reparto expresados en molalidad a la escala de molaridad ( $P^C$ ) se realiza mediante:

$$P^C = P^m \frac{\rho_o}{\rho_w} \quad (\text{Ec. 2})$$

donde,  $\rho_o$  y  $\rho_w$  son las densidades de las fases orgánica y acuosa, respectivamente.

El cambio estándar de energía libre de transferencia del fármaco desde la fase acuosa hasta la orgánica ( $\Delta G_{w \rightarrow o}^C$ ) se calcula mediante la expresión:

$$\Delta G_{w \rightarrow o}^C = -RT \ln P^C \quad (\text{Ec. 3})$$

en la cual,  $R$  es la constante universal de los gases (8.314 J mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>) y  $T$  es la temperatura absoluta en Kelvin. De otra parte, el cambio entálpico para el proceso de transferencia se puede determinar directamente mediante calorimetría de titulación termométrica, o indirectamente como la diferencia de los calores de disolución del soluto en cada una de las fases consideradas, obtenidos por calorimetría de solución (Martínez *et al.*, 2000). Un método muy utilizado en el estudio de compuestos de interés farmacéutico, en particular de fármacos, es el análisis de la variación del coeficiente de reparto en función de la temperatura, mediante el método de van't Hoff, el cual permite obtener el cambio entálpico estándar ( $\Delta H_{w \rightarrow o}^C$ ) a partir de la ecuación:

$$\left( \frac{\partial \ln P^C}{\partial T^{-1}} \right)_P = - \frac{\Delta H_{w \rightarrow o}^C}{R} \quad (\text{Ec. 4})$$

con lo cual,  $\Delta H_{w \rightarrow o}^C$  se determina a partir de la pendiente de una gráfica lineal ponderada de  $\ln P^C$  en función de  $T^{-1}$ . El cambio entrópico estándar de transferencia ( $\Delta S_{w \rightarrow o}^C$ ) se calcula directamente a partir de los correspondientes valores de energía libre y entalpía, con base en la relación:

$$\Delta S_{w \rightarrow o}^C = \frac{\Delta H_{w \rightarrow o}^C - \Delta G_{w \rightarrow o}^C}{T} \quad (\text{Ec. 5})$$

## MATERIALES Y METODOLOGÍA

### Materiales

Acetaminofén USP (1994), Industria Química Andina de Colombia; octanol extra puro Merck; agua

destilada, conductividad  $< 2 \mu\text{S}$ , Laboratorio de Farmacotecnia, Universidad Nacional de Colombia; alcohol USP (1994), Empresa Licorera de Cundinamarca; cloruro de potasio R.A. Merck; fosfatos mono y disódico, R.A. Merck; unidades de filtración Swinnex®-13, Millipore Corp.; material volumétrico aforado.

### Equipos

Agitador mecánico Wrist Action Burrel model 75; espectrofotómetro ultravioleta Hewlett Packard 8452A; baño termostático Magni Whirl Blue M. Electric Company; densímetro digital DMA 45 Anton Paar.

### Metodología

#### Determinación de la solubilidad

Se adicionaron entre 500 y 1200 mg de ACF (lo cual corresponde a un exceso de fármaco, según el medio solvente) a 20 mL de cada uno de los solventes, en frascos de vidrio con tapa de polipropileno. Luego las muestras se sometieron a agitación mecánica durante 1 hora y posteriormente se termostataron como mínimo por 48 horas a 25.0, 30.0, 35.0 y 40.0  $\pm 0.1$  °C, agitando regularmente. Transcurrido este tiempo se filtraron las muestras para asegurar la ausencia de sólido no disuelto. Para la valoración se utilizó la técnica espectrofotométrica UV; las soluciones fueron diluidas con solución amortiguadora de pH 7.4 a base de fosfatos, en el caso de soluciones acuosas y acuosas saturadas de octanol, o con alcohol USP para las soluciones octanólicas y en octanol saturado de agua, para obtener lecturas de absorbancia dentro de la zona de linealidad.

#### Determinación del coeficiente de reparto

Las fases líquidas se saturaron previamente con el otro solvente. Se prepararon soluciones de ACF de concentración conocida cercana a 20  $\mu\text{g/mL}$  en solución amortiguadora saturada de octanol, con pH 7.4 (pH san-

guíneo) y fuerza iónica,  $\mu 0.15 \text{ mol-L}^{-1}$ , similar a la del tracto gastrointestinal (Cevc, 1993). En frascos de vidrio de 25 mL, se colocaron 10.0 mL de solución acuosa del fármaco y se adicionaron 10.0 mL de octanol saturado de agua, registrando la masa de las dos fases. Las mezclas se agitaron mecánicamente por una hora y se termostataron como mínimo por 48 horas a 25.0, 30.0, 35.0 y 40.0  $\pm 0.1$  °C agitando regularmente. Posteriormente se permitió la separación de las dos fases líquidas y se leyeron directamente las absorbancias de las fases acuosas utilizando la correspondiente  $\lambda_{\text{max}}$  en UV, para determinar la concentración de ACF y calcular  $P^m$  por balance de material (Ec. 1) y  $P^C$  mediante la Ec. 2.

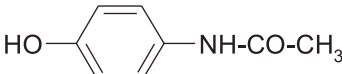
### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estructura molecular del ACF y algunas de sus propiedades fisicoquímicas se presentan en la Tabla I. El valor de  $\text{pK}_a$  fue corregido a fuerza iónica,  $\mu 0.15 \text{ mol L}^{-1}$ , usando la ecuación de Debye-Hückel a partir del dato reportado por Martin *et al.* (1993).

En la Tabla II se presentan los valores de coeficiente de reparto octanol/agua del ACF en la escala de molaridad, en función de la temperatura, mientras que el correspondiente comportamiento gráfico según el modelo de van't Hoff se presenta en la Figura 1. El ACF a pH 7.4 se encuentra disociado únicamente en un 0.42 %, por lo que se puede asumir que en el torrente sanguíneo este fármaco se encuentra preferentemente en forma molecular. Los coeficientes de reparto son ligeramente superiores a 1, lo que indica que este compuesto es semipolar y de naturaleza parcialmente lipofílica, además esta propiedad fisicoquímica disminuye con el aumento de la temperatura mostrando un carácter exotérmico para la transferencia hacia el medio orgánico.

Las funciones termodinámicas de transferencia: energía libre, entalpía y entropía, desde el agua hasta el octanol mutuamente saturados, se presentan en la Tabla III, las cuales fueron obtenidas a partir de los datos de reparto de la Tabla II, utilizando las ecuaciones 3, 4 y 5, respectivamente.

**TABLA I** - Propiedades fisicoquímicas del ACF (Martin *et al.*, 1993)

| Estructura molecular  | Masa molar /g mol <sup>-1</sup> | pK <sub>a</sub> <sup>(a)</sup> | $\lambda_{\text{max}}$ / nm <sup>(b)</sup> |
|---|---------------------------------|--------------------------------|--|
|  | 151.16                          | 9.78                           | 242 y 250                                  |

(a) Corregido a fuerza iónica  $\mu 0.15 \text{ mol L}^{-1}$ .

(b) Primer valor en agua a pH 7.4 y segundo en alcohol USP.

**TABLA II** - Coeficiente de reparto molar octanol/agua del ACF en función de la temperatura ( $\pm$  Desviación Estándar Corregida: D.E.C.)

| $t / ^\circ\text{C}$ | $P^c$       |
|----------------------|-------------|
| 25.0                 | 2.73 (0.09) |
| 30.0                 | 2.40 (0.07) |
| 35.0                 | 2.17 (0.06) |
| 40.0                 | 1.89 (0.05) |

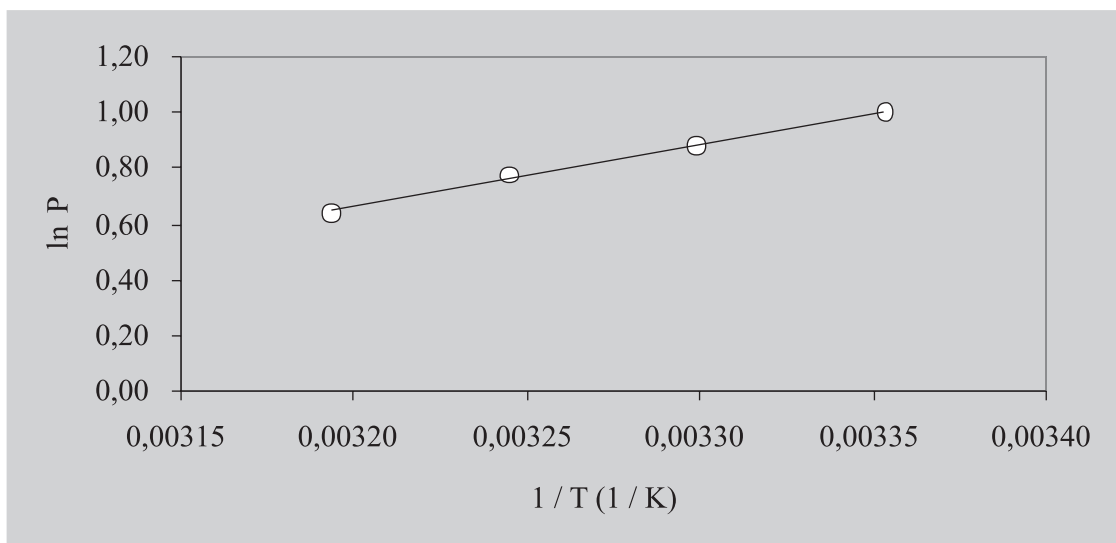
Se observa que la transferencia del ACF desde el medio acuoso hasta la fase orgánica es espontánea, en términos del valor negativo del cambio estándar de energía libre usando la escala de molaridad, por otro lado se puede indicar que la conducción del proceso es principalmente energética por tratarse de un proceso exotérmico, lo cual se verifica al calcular las respectivas contribuciones por entalpía y entropía al cambio de energía libre del proceso de reparto, mediante las ecuaciones 6 y 7 (Perlovich *et al.*, 2004):

$$\% \zeta_H = 100 \frac{|\Delta H_{w \rightarrow o}|}{|\Delta H_{w \rightarrow o}| + |T \Delta S_{w \rightarrow o}|} \quad (\text{Ec. 6})$$

$$\% \zeta_{TS} = 100 \frac{|T \Delta S_{w \rightarrow o}|}{|\Delta H_{w \rightarrow o}| + |T \Delta S_{w \rightarrow o}|} \quad (\text{Ec. 7})$$

Según los datos termodinámicos de la Tabla III, se obtienen valores:  $\% \zeta_H = 53.8 \%$  y  $\% \zeta_{TS} = 46.2 \%$ , que si bien no son muy diferentes, si muestran un ligero predominio del carácter energético sobre el organizacional, en la transferencia de este fármaco desde el agua hasta el octanol. En términos de interacciones intermoleculares soluto-solvente (o solvente-solvente), estos resultados se pueden interpretar como el establecimiento de un mayor número de puentes de hidrógeno (soluto-solvente y/o solvente-solvente) en la fase orgánica, con respecto a los existentes en la fase acuosa (lo cual explicaría la liberación de energía y la reducción de entropía por un mayor ordenamiento molecular), si bien, también se pueden presentar interacciones no específicas por efectos de dispersión electrónica entre los grupos hidrocarbonados del fármaco y del octanol (fuerzas de London), una vez alcanzado el equilibrio.

La solubilidad milimolar ( $10^{-3} S^c$ ) del ACF en los solventes estudiados, junto a los cocientes de solubilidad entre los solventes puros y los mutuamente saturados se presenta en la Tabla IV. Puede observarse que la solubilidad a  $25.0^\circ\text{C}$  disminuye en el orden:  $\text{ROH}_{(w)} >$



**FIGURA 1** - Gráfica de van't Hoff del coeficiente de reparto molar octanol/agua del ACF.

**TABLA III** - Funciones termodinámicas de transferencia del ACF a partir de valores de coeficiente de reparto a  $25.0^\circ\text{C}$  ( $\pm$  D.E.C.).

| $\Delta G^c_{w \rightarrow o} / \text{kJ mol}^{-1}$ | $\Delta H^c_{w \rightarrow o} / \text{kJ mol}^{-1}$ | $\Delta S^c_{w \rightarrow o} / \text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ |
|---|---|--|
| -2.49 (0.08)  | -17.7 (1.3)   | -51 (4)  |

$ROH > W > W_{(ROH)}$ , donde el símbolo  $>$ , indica mayor que..., mientras que a 40.0 °C, el orden se ve modificado a  $ROH_{(W)} > W > ROH > W_{(ROH)}$ , lo cual como se indica más adelante depende de la entalpía de solución del fármaco en cada solvente.

Las funciones termodinámicas para el proceso de solución: energía libre ( $\Delta G_{sol}^C$ ), entalpía ( $\Delta H_{sol}^C$ ) y entropía ( $\Delta S_{sol}^C$ ), se presentan en la Tabla V, las cuales fueron obtenidas a partir de los datos de solubilidad en cada solvente presentados en la Tabla IV, utilizando las ecuaciones 8, 9 y 10, respectivamente (Martínez, Gómez, 2001; Ávila, Martínez, 2002).

$$\Delta G_{sol}^C = -RT \ln S^C \quad (\text{Ec. 8})$$

$$\left( \frac{\partial \ln S^C}{\partial T^{-1}} \right)_P = -\frac{\Delta H_{sol}^C}{R} \quad (\text{Ec. 9})$$

$$\Delta S_{sol}^C = \frac{\Delta H_{sol}^C - \Delta G_{sol}^C}{T} \quad (\text{Ec. 10})$$

Se observa que el proceso de solución de este fármaco se ve más afectado energéticamente en los dos solventes puros que en los mutuamente saturados, esto es,  $\Delta H_{sol}^C$  es mayor para W respecto a  $W_{(ROH)}$  y es también mayor para ROH respecto a  $ROH_{(W)}$ , lo que demuestra que la saturación mutua de los dos solventes presenta un marcado efecto sobre la entalpía de solución, disminuyéndola en los dos casos, acuoso y orgánico respectivamente, la cual al

ser positiva implica carácter endotérmico, lo que a su vez lleva a una conducción entrópica para el proceso de solución debido a los valores positivos obtenidos en esta última propiedad a causa del desorden intermolecular que se genera en la mezcla (Tabla V).

Los valores más altos de entalpía de solución en los solventes puros pueden deberse a una mayor auto asociación por interacción solvente-solvente en el agua pura y en el octanol puro, debido principalmente a los puentes de hidrógeno intermoleculares presentes en cada uno de los solventes (los cuales necesitan mayor energía para ser separados durante la formación de la cavidad requerida para alojar al soluto), mientras que en los solventes mutuamente saturados esta asociación se ve afectada por la incorporación del otro solvente.

Para evaluar la validez de la estimación del coeficiente de reparto del ACF como el cociente de las solubilidades en las fases líquidas orgánicas y acuosas (Yalkowsky, Valvani, 1980; Yalkowsky, Valvani, Roseman, 1983), y por otro lado, de la estimación de las funciones termodinámicas de transferencia como la diferencia entre los respectivos valores termodinámicos de solución obtenidos en los medios orgánicos y acuosos, en adición a los cocientes de solubilidad presentados en la Tabla IV, en la Tabla VI se presentan estas diferencias, para el par octanol + agua ( $W \rightarrow ROH$ ), y para el par octanol saturado de agua + agua saturada de octanol ( $W_{(ROH)} \rightarrow ROH_{(W)}$ ), mientras que en la Tabla VII, se presentan los porcentajes de desviación encontrados entre los valores de coeficiente de reparto reales y las funciones termodinámicas de

**TABLA IV** - Solubilidad milimolar y cocientes de solubilidad del ACF en función de la temperatura ( $\pm$  D.E.C.)

| t/°C | mmol L <sup>-1</sup> |                    |                    |             | Par de solventes |  |
|------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------|------------------|--|
|      | ROH                  | ROH <sub>(W)</sub> | W <sub>(ROH)</sub> | W           | ROH/W            | ROH <sub>(W)</sub> /W <sub>(ROH)</sub> |
| 25.0 | 135.1 (0.7)          | 222 (6)            | 95.88 (0.18)       | 101.9 (1.5) | 1.33             | 2.32                                   |
| 30.0 | 150 (3)              | 234 (3)            | 116.7 (0.7)        | 124.1 (0.6) | 1.21             | 2.01                                   |
| 35.0 | 172 (4)              | 255.5 (2.2)        | 134.6 (1.2)        | 168.4 (2.3) | 1.02             | 1.90                                   |
| 40.0 | 201 (3)              | 275 (6)            | 161.1 (1.8)        | 223.4 (0.6) | 0.90             | 1.71                                   |

**TABLA V** - Funciones termodinámicas de solución del ACF a 25.0 °C ( $\pm$  D.E.C.)

| Solvente           | $\Delta G_{sol}^C$ / kJ mol <sup>-1</sup> | $\Delta H_{sol}^C$ / kJ mol <sup>-1</sup> | $\Delta S_{sol}^C$ / J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> |
|--------------------|---|---|--|
| ROH                | 4.960 (0.014)                             | 21 (6)                                    | 37.3 (2.5)   |
| ROH <sub>(W)</sub> | 3.72 (0.07)                               | 11.4 (2.1)                                | 8.0 (0.6)  |
| W <sub>(ROH)</sub> | 5.810 (0.004)                             | 26.4 (1.0)                                | 35.6 (1.4)   |
| W                  | 5.66 (0.04)                               | 41.2 (2.9)                                | 86 (6)   |



**TABLA VI** - Funciones termodinámicas de transferencia del ACF a partir de valores de solución a 25.0 °C ( $\pm$  D.E.C.)

| Transferencia                                    | $\Delta(\Delta G_{sol}^C) / \text{kJ mol}^{-1}$ | $\Delta(\Delta H_{sol}^C) / \text{kJ mol}^{-1}$ | $\Delta(\Delta S_{sol}^C) / \text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ |
|--|---|---|--|
| $W \rightarrow ROH$ <sup>(a)</sup>               | -0.70 (0.04)                                    | -20 (7)   | -49 (7)  |
| $W_{(ROH)} \rightarrow ROH_{(W)}$ <sup>(b)</sup> | -2.09 (0.07)                                    | -14.6 (2.3)                                     | -27.6 (1.5)  |

(a)  $\Delta(\Delta \Psi_{sol}^C) = (\Delta \Psi_{sol}^C)_{ROH} - (\Delta \Psi_{sol}^C)_W$ , donde  $\Psi$  es  $G$ ,  $H$  o  $S$

(b)  $\Delta(\Delta \Psi_{sol}^C) = (\Delta \Psi_{sol}^C)_{ROH(W)} - (\Delta \Psi_{sol}^C)_{W(ROH)}$

**TABLA VII** - Porcentajes de desviación de las propiedades calculadas a partir de valores de solubilidad frente a los respectivos valores en términos del reparto a 25.0 °C

| Propiedad                      | % desviación        |                                   |
|--------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
|                                | $W \rightarrow ROH$ | $W_{(ROH)} \rightarrow ROH_{(W)}$ |
| $P^C$                          | 60.3 <sup>(a)</sup> | 15.0 <sup>(c)</sup>               |
| $\Delta G^C$                   | 71.9 <sup>(b)</sup> | 16.0 <sup>(d)</sup>               |
| $\Delta H^C_{w \rightarrow o}$ | 14.1 <sup>(b)</sup> | 17.5 <sup>(d)</sup>               |
| $\Delta S^C_{w \rightarrow o}$ | 2.5 <sup>(b)</sup>  | 45.9 <sup>(d)</sup>               |

(a) % Desv. =  $|100 (P^C - (S^C_{ROH} / S^C_W)) / P^C|$

(b) % Desv. =  $|100 (\Delta \Psi^C_{w \rightarrow o} - \Delta(\Delta \Psi^C_{sol})_{W \rightarrow ROH}) / \Delta \Psi^C_{w \rightarrow o}|$

(c) % Desv. =  $|100 (P^C - (S^C_{ROH(W)} / S^C_{W(ROH)})) / P^C|$

(d) % Desv. =  $|100 (\Delta \Psi^C_{w \rightarrow o} - \Delta(\Delta \Psi^C_{sol})_{W(ROH) \rightarrow ROH(W)}) / \Delta \Psi^C_{w \rightarrow o}|$

transferencia (obtenidas a partir de repartos) y los valores obtenidos como cociente de solubilidad y las funciones termodinámicas de solución para las transferencias  $W \rightarrow ROH$  y  $W_{(ROH)} \rightarrow ROH_{(W)}$ .

Respecto a las funciones termodinámicas de transferencia, en las Tablas VI y VII se puede observar que el valor más próximo al real (obtenido a partir de reparto), para el cambio estándar de energía libre se consigue en el par  $W_{(ROH)} \rightarrow ROH_{(W)}$ , mientras que en el caso de los cambios entálpico y entrópico, los valores más próximos se consiguen con el par  $W \rightarrow ROH$ , sin embargo en términos generales se debe mencionar que el par que mejor permite estimar los coeficientes de reparto, es el correspondiente a los solventes mutuamente saturados, ya que la variación frente al coeficiente verdadero es sólo del 15.0 % frente al 60.3 % obtenido en el caso de los solventes puros. Esto último también puede ser consecuencia del hecho que, de manera similar a lo encontrado con derivados de la guanina, algunas sulfonamidas y benzocaína, en el caso del ACF, los coeficientes de actividad del fármaco son diferentes en los solventes puros respecto a los obtenidos en los solventes mutuamente saturados (Baena *et al.*, 2004).

## CONCLUSIONES

La transferencia del ACF desde el agua hasta el octanol es conducida principalmente por la formación de puentes de hidrógeno y en menor grado por interacciones débiles, lo cual confirma el carácter semipolar de este fármaco, si bien es preferentemente lipofílico, lo que se deduce del valor superior a 1, obtenido en los coeficientes de reparto octanol/agua. Adicionalmente, los valores  $K_{o/w}$ , reales y calculados como cociente de solubilidades ( $S_o/S_w$ ), junto a las correspondientes funciones termodinámicas, indican que la saturación mutua del agua y el octanol juega un papel importante en la solubilidad y el reparto del ACF, de manera similar a lo encontrado con otras sustancias semipolares.

## AGRADECIMIENTOS

Formalmente agradecemos a la DIB-UNC por el apoyo financiero, a Industria Química Andina por la donación del acetaminofén y a los Departamentos de Farmacia y Química -UNC, por facilitar las instalaciones y los equipos requeridos para el desarrollo de este trabajo.

## ABSTRACT

### Thermodynamic study of acetaminophen's transfer from water to octanol

*The partition coefficients and solubilities in octanol, water and mutually saturated octanol-water phases were determined for acetaminophen at 25.0, 30.0, 35.0, and 40.0 °C. By means of Gibbs and van't Hoff thermodynamic analyses it may observe that the transfer of this drug from water to octanol is spontaneous and mainly driven enthalpically. As in other studies made with guanine derivatives and sulfonamides, it has been shown that the mutual saturation of the octanol and aqueous phases plays an important role in the partitioning and solubility of this drug.*

**UNITERMS:** *Thermodynamics of transfer. Acetaminophen. Partition coefficient.*

## BIBLIOGRAFÍA

- AVILA, C.M.; MARTÍNEZ, F. Thermodynamic study of the solubility of benzocaine in some organic and aqueous solvents. *J. Solution Chem.*, New York, v. 31, n. 12, p. 975-985, 2002.
- AVILA, C.M.; MARTÍNEZ, F. Thermodynamics of partitioning of benzocaine in some organic solvent/buffer and liposome systems. *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, v. 51, n. 3, p. 237-240, 2003.
- BAENA, Y.; PINZÓN, J.A.; BARBOSA, H.; MARTÍNEZ, F. Estimation of the aqueous solubility of some acetanilide derivatives from octanol-water partition coefficients and entropies of fusion. *Acta Farm. Bonaerense*, Buenos Aires, v. 23, n. 1, p. 33-38, 2004.
- BETAGERI, G.V.; ROGERS, J.A. Thermodynamics of partitioning of b-blockers in the n-octanol-buffer and liposome systems. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 36, p. 165-173, 1987.
- BUSTAMANTE, P.; ROMERO, S.; REILLO, A. Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvent mixtures. *Pharm. Sci.*, v. 1, p. 505-507, 1995.
- CEVC, G. Lipid properties as a basis for membrane modeling and rational liposome design. In: GREGORIADIS, G., ed. *Liposomes Technology*. BocaRaton: CRC Press, 1993. v. 1, p. 21.
- CHIOU, C.T.; SCHMEDDING, D.W.; BLOCK, J.H. Correlation of water solubility with octanol-water partition coefficients. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v. 70, n. 10, p. 1176-1177, 1981.
- DALLOS, A.; LISZI, J. (Liquid + liquid) equilibria of (octanol + water) at temperatures from 288.15 K to 323.15 K. *J. Chem. Thermodynamics*, Amsterdam, v. 27, n. 4, p. 447-448, 1995.
- DEBOLT, S.E.; KOLLMAN, P.A. Investigation of structure, dynamics, and solvation in 1-octanol and its water-saturated solution: molecular dynamics and free-energy perturbation studies. *J. Am. Chem. Soc.*, Washington, v. 117, n. 25, p. 5316-5340, 1995.
- FLYNN, G.L. Structural approach to partitioning: estimation of steroid partition coefficients based on molecular constitution. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v. 60, n. 3, p. 345-353, 1971.
- HANSCH, C.; LEO, A. *Exploring QSAR: fundamentals and applications in chemistry and biology*. Washington: American Chemical Society, 1995. p. 97-124.
- KRISTL, A.; VESNAVER, G. Thermodynamic investigation of the effect of octanol-water mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine derivatives. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, London, v. 91, n. 6, 995-998, 1995.
- KRISTL, A. Thermodynamic investigation of the effect of the mutual miscibility of some higher alkanols and water on the partitioning and solubility of some guanine derivatives. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, London, v. 92, n. 10, p. 1721-1724, 1996.
- LEO, A.; HANSCH, C.; ELKINS, D. Partition coefficients and their uses. *Chem. Rev.*, Washington, v. 71, n. 6, p. 525-616, 1971.
- MARTIN, A.; BUSTAMANTE, P.; CHUN, A.H.C. *Physical pharmacy: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p. 160-163.
- MARTÍNEZ, F.; TELLO, M.; GÓMEZ, A. Solventes orgánicos como sistemas de reparto en modelación QSAR. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, Bogotá, v. 29, n. 1, p. 16-25, 2000.
- MARTÍNEZ, F.; GÓMEZ, A. Thermodynamic study of the solubility of some sulfonamides in octanol, water, and the mutually saturated solvents. *J. Solution Chem.*, New York, v. 30, n. 10, p. 909-923, 2001.
- MARTÍNEZ, F.; ROJAS, J.; PERILLA, J.; GÓMEZ, A. Efecto de la miscibilidad parcial entre octanol y agua sobre la solubilidad y el reparto de algunas sulfonamidas. *Rev. Col. Quím.*, Bogotá, v. 30, n. 1, p. 59-75, 2001.
- PÉREZ, D.C.; GUEVARA, C.C.; CÁRDENAS, C.A.; PINZÓN, J.A.; BARBOSA, H.J.; MARTÍNEZ, F. Solubilidad y volúmenes de desplazamiento del acetaminofén en mezclas binarias formadas por agua, etanol y propilenoglicol a 25.0 °C. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, Bogotá, v. 32, n. 2, p. 116-136, 2003.

- PERLOVICH, G.L.; KURKOV, S.V.; KINCHIN, A.N.; BAUER-BRANDL, A. Thermodynamics of solutions III: Comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Amsterdam, v. 57, n. 2, p. 411-420, 2004.
- SANGSTER, J. *Octanol-water partition coefficients: fundamentals and physical chemistry*. Chichester: John Wiley & Sons, 1997. p. 1-55.
- ROMERO, S.; REILLO, A.; ESCALERA, B.; BUSTAMANTE, P. The behavior of paracetamol in mixtures of amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvents. Relationship of solubility curves to specific and nonspecific interactions. *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, v. 44, n. 5, p. 1061-1064, 1996.
- UNITED States Pharmacopeia. 23. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1994. p. 16-17.
- YALKOWSKY, S.H.; VALVANI, S.C. Solubility and partitioning I: Solubility of non electrolytes in water. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v. 69, n. 8, p. 912-922, 1980.
- YALKOWSKY, S.H.; VALVANI, S.C.; ROSEMAN, T.J. Solubility and partitioning VI: Octanol solubility and octanol-water partition coefficients. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v. 72, n. 8, p. 866-870, 1983.
- Recebido para publicação em 15 de março de 2004.  
Aceito para publicação em 29 de setembro de 2004.